

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-37725

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)2月22日

A 61 K 9/70
31/445
31/455

6742-4C

7252-4C

7252-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 フェンタニルの皮膚投与およびそのための装置

⑮ 特 願 昭60-162780

⑯ 出 願 昭60(1985)7月23日

優先権主張 ⑰ 1984年7月23日 ⑱ 米国(US) ⑲ 633762

⑳ 発 明 者 ロバート・エム・ゲイ アメリカ合衆国カリフォルニア州94022, ロス・アルト
ス, ラッセル・アベニュー 1276㉑ 発 明 者 ビクター・ゴーツ アメリカ合衆国カリフォルニア州94303, パロ・アルト,
ステリング・コート 3097㉒ 発 明 者 ユーン・エス・リー アメリカ合衆国カリフォルニア州94062, レッドウッド・
シティー, エルウッド・ストリート 258㉓ 出 願 人 アルザ・コーポレーシ アメリカ合衆国カリフォルニア州94304, パロ, アルト,
ョン ページ・ミル・ロード 950㉔ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名
最終頁に続く

明 細 書

1. [発明の名称]

フェンタニルの皮膚投与およびそのための
装置

2. [特許請求の範囲]

1. (a) 使用4時間以内に無傷の人体皮膚に対し鎮痛効果があり、かつ12時間以上鎮痛を持続するための十分な速度でフェンタニルおよびその効鎮通性誘導体からなる群から選ばれた物質を投与するための十分な量の塩基形の該物質を含有し、かつ所定面積の皮膚表面部を有する貯槽、および

(b) 該皮膚表面部を無傷人体皮膚に対する薬移送関係に保持するための装置;
の組合せから成ることを特徴とする、フェンタニル、およびその効鎮通性誘導剤から成る群から選ばれた物質の投与のための皮膚投与システム。

2. 該システムが、無傷の皮膚を通して塩基形の物質を実質上該経過時間の間、約10~300 $\mu\text{g}/\text{Hr}$ の速度で投与する特許請求の範囲第1項

記載の皮膚治療システム。

3. 該貯槽が該物質用皮膚浸透促進剤を含有する特許請求の範囲第1項記載の皮膚治療システム。

4. 該所定面積が約5~100 cm^2 であり、かつ該物質の投与速度が約0.5~10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ である、特許請求の範囲第1項記載の皮膚投与システム。

5. 該面積が約1.0~50 cm^2 であり、かつ該投与速度が約1~5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ である、特許請求の範囲第1項記載の皮膚投与システム。

6. 該物質が、フェンタニル塩基である特許請求の範囲第1項記載の皮膚投与システム。

7. 該貯槽が約5~100 cm^2 の皮膚放出表面部を有し、かつ該貯槽が、無傷の人体皮膚に該物質を少なくとも約12時間、0.5~10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ の速度で投与させるための十分な量および濃度の該塩基性物質0.1~50重量%を含有する、特許請求の範囲第1項記載の皮膚投与システム。

8. 該貯槽を皮膚に対して物質移送関係に保持するための該装置が、貯槽から皮膚への物質の流

路に配置された耐アミン性接着層である、特許請求の範囲第7項記載の皮膚投与システム。

9. 更に皮膚への該物質の流路に配置され、該システムからの物質の流量を応用される皮膚を通じての物質の流量より少ないレベルまでに制限する放出速度コントロール装置から成る、特許請求の範囲第7項記載の皮膚投与システム。

10. 更に、該システムが該物質へ使用される、皮膚浸透性を向上させるための浸透促進剤装置から成る、特許請求の範囲第9項記載の皮膚投与システム。

11. 該浸透促進剤装置が、該貯槽中に更に設置されている、特許請求の範囲第10項記載の皮膚投与システム。

12. 該放出速度コントロール装置が、該システムからの該物質の流量を該システムからの該浸透促進剤流量より実質上多いように制限する、特許請求の範囲第11項記載の皮膚投与システム。

13. 該貯槽が、およそ0~47%の95%エタノール、1~10%のゲル化剤、0.1~10%の

該物質から成る水溶性ゲルである、特許請求の範囲第9項記載の皮膚投与システム。

14. 該水溶性ゲルがおよそ20~35%の該エタノール、1~5%のゲル化剤および0.1~2%の該物質から成る、特許請求の範囲第13項記載の皮膚投与システム。

15. 該放出速度コントロール装置が、該物質に対するより実質上エタノールに対する浸透性が大きい、特許請求の範囲第14項記載の皮膚投与システム。

16. 該物質が、最初0.5mg/cm²より多くない平衡レベルで該貯槽中に含まれる、特許請求の範囲第15項記載の皮膚投与システム。

17. 該システムを皮膚上に保持するための該装置が、該放出速度コントロール装置上に配置された耐アミン性接着層であり、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第16項記載の皮膚投与システム。

18. 該表面積が、約10~50cm²である、特許請求の範囲第17項記載の皮膚投与システム。

19. 該貯槽が、その中に約5~50重量%を含む該物質を有するポリマーマトリックスである、特許請求の範囲第18項記載の皮膚投与システム。

20. 該システムを皮膚に対して、物質移送関係に保持するための該装置が、貯槽から皮膚への物質の流路に配置された耐アミン性接着層から成る、特許請求の範囲第19項記載の皮膚投与システム。

21. 該マトリックスが、ポリイソブチレンおよびシリコンポリマーから成る群から選ばれた、特許請求の範囲第19項記載の皮膚投与システム。

22. 該システムが、更に皮膚への該物質の流路に設置され、該システムからの該物質の流量を、応用される皮膚を通しての物質の流量より少ないレベルまでに制限する放出速度コントロール装置から成る、特許請求の範囲第21項記載の皮膚投与システム。

23. 該システムを、皮膚に対する物質移送関係に保持するための該装置が、該放出速度コントロール装置上に設置された耐アミン性接着層である、特許請求の範囲第22項記載の皮膚投与システム。

24. 該物質が、フェンタニルである、特許請求の範囲第23項記載の皮膚投与システム。

25. 該放出速度が、約1~5μg/cm²/Hrで、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第7項記載の皮膚投与システム。

26. 該放出速度が、約1~5μg/cm²/Hrで、かつ該物質が、フェンタニルである、特許請求の範囲第9項記載の皮膚投与システム。

27. 該放出速度が、約1~5μg/cm²/Hrで、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第11項記載の皮膚投与システム。

28. 該放出速度が、約1~5μg/cm²/Hrで、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第12項記載の皮膚投与システム。

29. 該放出速度が、約1~5μg/cm²/Hrで、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第13項記載の皮膚投与システム。

30. 該放出速度が、約1~5μg/cm²/Hrで、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第14項記載の皮膚投与システム。

31. 該放出速度が、約 $1 \sim 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ で、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第19項記載の皮膚投与システム。

32. 該放出速度が、約 $1 \sim 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ で、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第20項記載の皮膚投与システム。

33. 該放出速度が約 $1 \sim 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ であり、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第21項記載の皮膚投与システム。

34. 該放出速度が約 $1 \sim 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ であり、かつ該物質がフェンタニルである、特許請求の範囲第23項記載の皮膚投与システム。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は、鎮痛を目的としたフェンタニルの投与に関し、更に詳しくは患者に対して健全な皮膚からフェンタニルを実質上一定速度で長時間にわたって投与するための方法および装置に関する。

サフェンタニル、カルフェンタニル、ロフェンタニルおよびアルフェンタニルのようなフェンタニルおよびその効鎮痛誘導剤（この後“誘導剤”

のシステムは、患者に対しコントロールされた量の薬を数時間から数日間の長時間、継続して投与する能力を有している。しかし前述の特許の誰れもがあるいは本発明者が知っているいかなる技術の誰れもがフェンタニルあるいはその誘導剤を投与する目的の皮膚投与システムについて記述していないか、あるいは、誰れもそのシステムをデザインするために十分な皮膚浸透性あるいは皮膚投与治療評価に関するデータについて未知である。更にフェンタニルおよびその誘導剤は、他のシステムではこれまでぶつからなかった皮膚投与システムの制限を受ける特別な性格を有している。

フェンタニルおよびその誘導剤は、非常に強力な速代謝性の薬であり、飲みすぎによる非常に望ましくない副作用があり相当にひどい呼吸機能低下をもたらす比較的狭い治療インデックスのものであり、検査しない場合には死亡することもある。これらはまた比較的高価であり乱用される可能性がある。我々はこれらの性質が実際の皮膚投与装置について数多くの、時には相反するデザインの

と記す）は従来、非常に強力かつ効能のある麻酔薬および鎮痛剤として知られている。フェンタニルは、アメリカ特許第3,164,600に記載され、その使用はアメリカのFDAにより認可され Physician's Desk Reference (1984) の1027~1029頁に記載されている。これは、McNeil Lab for Janssen Pharmaceutica, Inc. により drug SUBLIMAZE[®] として製造されている。フェンタニルは麻酔あるいは鎮痛する目的で使用する場合、一般にクエン酸塩としてボラス注射あるいは注入あるいは連続注射により投与されている。

広範囲の薬の投薬に対する皮膚投薬技術の応用はこれまで多く提案され、かつこれを達成するための数多くのシステムが、多くの技術雑誌および特許に開示されている。ここに記載したアメリカ特許第3,598,122、第4,144,317、4,201,211、4,262,003および4,379,454のすべてには、従来技術のいろいろな皮膚投薬システムの代表的なものが記されている。こ

制限をもたらすことを知っている。例えば装置を用いて最低約24時間実質的に一定速度で投与する一方同時に未使用および消耗したシステムへ薬量を最低に保つことは望ましいことである。更に相反する制限の例としては、患者の皮膚が傷ついたりあるいは異常に浸透性が大きい場合に過剰の薬量が投与されないようにするために、システムが放出速度をコントロールする程度がかなり重要であることである。しかしシステムの単位面積あたりの速度を、鎮痛開始が5時間以上遅れたりあるいは相当に大きなシステムにより十分な投与がおこなわれないような低レベルに選定することはできない。これらの一般的なデザインの規程に加えて、我々はその他の相反するデザイン制限を課する皮膚浸透性および薬品の皮膚結合性のような、フェンタニルおよびその誘導剤の性質を見出したのである。

本発明は、患者の負担軽減のために無傷の皮膚への連続的なフェンタニルあるいはその誘導剤投与に適したフェンタニルあるいはその誘導剤の皮

膚投与方法およびそれを達成するための皮膚投与システムを提供するものである。

従って、本発明の目的は、連続的なフェンタニルあるいはその誘導剤の皮膚投与方法を提供することである。

更に本発明の他の目的は、鎮痛させるために長時間実質上一定速度でフェンタニルあるいはその誘導剤を投与するために有用な皮膚治療システムを提供することである。

更に本発明の目的は、フェンタニルあるいはその誘導剤の系循環投与のために速度制限された連続皮膚治療システムを提供することである。

更に本発明の目的は残薬量が最低であるフェンタニルあるいはその誘導剤投与のための皮膚治療システムを提供することである。

更に本発明の目的は、比較的短時間で鎮痛が開始されるフェンタニルあるいはその誘導剤の皮膚投与方法および装置を提供することである。

本発明のこれらおよび他の目的と特徴については以下の添付図によるつぎの説明から容易に明らかである。

適には10～50 cm^2 を通じて約0.5～10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ 、好適には、約1～5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ の速度で投与されれば、鎮痛の目的で皮膚を通じて人体へ投与され得ることを見出した。このようにして投与した場合、投薬装置の表面積を充分に選択することにより、個々の患者の要望のための充分な滴与速度を提供する一方、安全かつ有効な投与を保持する全投薬速度を得ることができる。本発明により得られる一定投与速度は、約10～300 $\mu\text{g}/\text{Hr}$ 、好適には、約25～150 $\mu\text{g}/\text{Hr}$ である。投与は最低12時間から7日間おこなわれ、好適とされるのは1～3日間に規制することである。

更にわれわれは、フェンタニルに対する通常の人体皮膚の浸透性は比較的広範囲のものであり、この浸透性は個人によりかつその場所により違いがあるだけでなく薬の化学的なタイプによって多に影響を受けることを見出した。即ちわれわれは、フェンタニルが現在投与されているタイプのフェンタニルクエン酸塩が浸透促進剤の使用によ

かであろう。

第1図は、皮膚へ応用する前の本発明の皮膚治療システムのある態様の概略透視図による断面図である。

第2図は、本発明の他の態様による断面図である。

第3図は、本発明の更に他の態様による断面図である。

第4図は、本発明のある態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

第5図は、本発明の他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

第6図は、本発明の更に他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

第7図は、本発明の更に他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示し、かつ

第8図は、本発明の更に他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

本発明によって、われわれは、フェンタニルあるいはその誘導剤が無傷の皮膚約5～100 cm^2 好

ってさえも皮膚投与にほとんど適していないような小さい皮膚浸透性であることを見出した。そしてその代わり前述の投与速度を得るために薬を塩基性タイプで皮膚治療システムに添加すべきであることを見出したのである。われわれのデータによればフェンタニル塩基の通常の人体皮膚への浸透性は、約 4 ± 1.8 (S. D.) $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ であり、測定された範囲は1.2および5.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ である。

前述の他のフェンタニル誘導剤についてわれわれは以下の相対浸透性と実際の効力との関係があると思っている。

第 1 表

薬	相対的な効力 (フェンタニル=1)
1) フェンタニル	1
2) サフェンタニル	15
3) カルフェンタニル	34
4) ロフェンタニル	15
5) アルフェンタニル	0.25

相対皮膚浸透性

(1) > (2) > (3) > (4) > (5)

この関係は、ここに記述したパラメーターにおけるこれらのフェンタニル誘導剤の治療皮膚投与によるものである。

本発明は、投薬速度のコントロールを皮膚浸透性に主として依存しているマトリックスタイプ皮膚システムによる連続的な治療量のフェンタニル投与を目的とする一方、好適な態様は、システム自体が薬を皮膚を通じて投与する最大速度をコントロールする速度コントロール皮膚システムにより投薬するものである。

速度コントロール皮膚治療システムによる皮膚からの投薬流量、 $J_{\text{ネット}}$ はつぎの式により示される：

$$\frac{1}{J_{\text{ネット}}} = \frac{1}{J_{\text{皮膚}}} + \frac{1}{J_{\text{システム}}} \quad (1)$$

従って、速度コントロールの少なくとも50%（好適にはそれ以上の量）がシステムから広い患部への流量、 $J_{\text{システム}}$ によって供与される皮膚治療システムを提供するためには、皮膚浸透促進剤の使用により皮膚を通じての流量、 $J_{\text{皮膚}}$ を突

を $J_{\text{システム}}$ へ少なくとも同等の値まで増加させるために、充分な量の浸透促進剤を投与するのが好適である。このことにより、 $J_{\text{ネット}}$ の少なくとも50%がシステムによりコントロールされるシステムがつくられるであろう。システムが少なくとも70%コントロールされていることが好適であり、かつ皮膚の浸透性が定常状態の $J_{\text{システム}}$ の少なくとも2.4倍まで増加する場合に目的が達成される。

本発明による皮膚システムが皮膚へ応用される場合、薬がシステムから皮膚に移行されそこで血流に吸収され組織の鎮痛効果を発揮する。われわれは、血液への吸収があるより前に皮膚が飽和する必要があるフェンタニル結合位置を含有していることを見出した。個人差および位置差による変動は、塩基性フェンタニルあるいはその誘導体で約25~75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、このため急速な鎮痛開始のためにこれらの場所での最初の飽和が急激に進行する。ほとんどの皮膚治療システムでは薬を最初一時的に多く放出し、後で得られる定常

質上増加することが必要である。適当な浸透促進剤は、特に限定するものではないが、例えば、エタノールおよびその他の高級アルコール、N-デシメチル^スアルホホキシ^ト(nDMS)、ポリエチレングリコールモノラウレート、ジラウレートおよび関連エステル、グリセロールモノオレエートおよび関連モノ、ジおよびトリ官能性グリセライド、ジエチルトルアミド、Azone[®] (Nelson Research Corp の商品)、N,N-ジメチラウラミド、N,N-ジメチラウラミンオキシド、等である。

フェンタニル塩基に対する通常の皮膚浸透性が約1~10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ であり、殆んどの皮膚で約2~5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ であることを実際のデータからの従来分析が示しているので $J_{\text{システム}}$ より小さくない値まで最低浸透皮膚の $J_{\text{皮膚}}$ を増加するため速度コントロールシステムへ充分な浸透促進剤を供与することが好ましい。(1)式によると、 $J_{\text{システム}}$ を一定にして $J_{\text{皮膚}}$ を増加していった場合、 $J_{\text{ネット}}$ は、 $J_{\text{システム}}$ に近づくことは明らかである。従って最も不浸透性の皮膚の浸透性

速度より相当に高速度で放出するため装置の皮膚接触面において、薬の追加量は全く必要とされない。ここに述べたシステムは薬を使用後2~4時間以内に鎮痛を開始させるような開始速度で投与することができるが所望ならば、薬を急速に結合位置に飽和させるため接着層あるいはその他の接触層へ添加することも可能である。

皮膚の結合位置は皮膚治療システムの大きさの上限を決めるためにも更にその逆に使用供給速度の下限を決めるためにも重要である。結合位置に含まれる全薬量は、投与システムの表面積に直接に比例するが、投薬速度には無関係である。本発明により最大100 cm^2 のシステムが用いられる場合結合位置内の全薬量は少なくとも2.5~7.5 mg である。そのシステムを取り除く際には薬の作用が中止される前に全結合薬量が身体により吸収される必要がある。フェンタニルおよびその誘導剤の大きい効果からみると、皮膚に溶解した薬量は急速に終了させるため3.75 mg 以下に保つことが好ましい。

連続鎮痛が望まれる場合、消耗したシステムを除去し、新しいシステムを新しい場所に使用する。皮膚結合の飽和は、通常、結合した薬の吸収と実質上同じ速度で行われるので、血液のレベルは実質上一定である。

これまでフェンタニルおよびその誘導剤の塩基タイプを投与するための皮膚治療システムの要件およびそれらの皮膚投与方法について一般的に説明してきたが以下に本発明のいろいろな態様について説明する。

第1図は、はくり性保護用パッキング(5)によりカバーされた、不浸透性パッキングでつくられたポーチ(2)、速度コントロール膜(3)および耐アミン性接触接着層(4)から成る、本発明による好適な態様の皮膚治療システム(1)を示す。不浸透性パッキング(2)はその中に溶解および懸濁させた薬のゲルを含んだ薬貯槽(6)を含む中央空間を提供するように設けられている。本発明の好適な態様では第1図に示すような耐アミン性のライン状の接着層が利用されているが、皮膚上にシステムを維持する

他の装置も使用することができる。そのような装置は、システムから皮膚への薬の経路の外側に外周リングのある接着層であり、この場合接着層は耐アミン性である必要はない。バックル、ベルトおよび塑性アームバンドのような他の締結工具あるいは接着上層の使用もまた可能である。

前述の特許には本発明による皮膚フェンタニル投与システムの数多くの層を構成するために使用できる広範囲の材料について述べられている。従って本発明は、必要な機能を果たすことができるとしてこの後公知とされるものを含めてここで開示されているその他の材料の使用をも含めていることを意図している。

いろいろな薬貯槽組成物を本発明に使用することができ、水性あるいは非水溶性のシステムの両者を含むものである。好適な水性ゲルシステムの一般的な処方を第2表に示す。ゲル化剤は、ヒドロキエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースあるいはその他の公知のゲル化剤である。

第 2 表

ゲル貯槽組成物 (w/w%)

材 料	範 囲	好適な範囲
エタノール	0~47	20~35
ゲル化剤	1~10	1~ 5
塩基性薬	0.1~10	0.1~ 2%
H ₂ O	残り	残り

第2表に示した水-エタノールシステムは、低密度ポリエチレン(LDPE)、エチレン-ビニルアセテート(EVA)コポリマー、(0~40%、好ましくは5~18%VA)ヒートシール性ポリエステルおよびDupont製でアメリカ特許第4,127,127記載のHYTREL[®]ポリマーのような塑性ポリエステルブロックコポリマーのような速度コントロール膜との併用の場合ある独特の性質を示す。これらはエタノールの放出速度に実質上影響せずにフェンタニルの放出速度を実質上コントロールする。このことは、システムが使用された場合に貯槽中のエタノールの相対濃度が水および薬の相対濃度と共に変化すると云う力、

学的状況をつくりだす。フェンタニルおよびその誘導剤が水よりエタノールに実質上多く溶解するため、貯槽中の薬の熱力学的活性は、薬がそのシステムから投与されると同じように一般に期待されるほど低下しない。薬を速度コントロール膜を通じて移動させる推進力は絶対濃度よりむしろ溶剤中の薬の熱力学的活性度である。従ってエタノールの急速な消耗により水性貯槽中の薬の飽和濃度が低下する。そしてシステムからのエタノールおよび薬の投与速度を適当に調整することにより、薬の活性をシステムの寿命の間一定に保つこともできるし増加させることもできる。

速度コントロール膜の厚さは、約0.5~5mil(0.0127~0.127mm)好適には約1~3mil(0.025~0.076mm)である。ゲルの充填量は、十分なシステムライフを提供するためには、約10~50mg/cm²であり、ドライ充填量は約0.01~5mg/cm²である。

第2図は、本発明によるマルチラミネートタイプの皮膚治療システムを示す。この皮膚治療シス

テム11は、単一構造に結合した多数の薄層板から成る。最上部の薄層板12はパッキング部、薄層板13はポリマー製薬貯槽、薄層板14は速度コントロール膜そして薄層板15は、耐アミン性接触接着層から成る。層15は、使用前に除去されるようにしたはくり性パッキング部である。

エレメント12, 13, 14および15は、第1図の相当するエレメントに使用されたものと同様の材料からつくられるものであるが、層15はポリマー材料であるのが好ましく、可塑性で浸透促進剤を含有しその中に薬を溶解および分散させるものである。ラミネート皮膚システムのための代表的な処方方を第3表に示す。速度コントロール膜は上述の材料および多孔質の材料から選択されるのが好適である。

より主として決定される速度で投薬される。従ってこのシステムでは、ここに記載した範囲内での投薬速度を提供するために使用することはできるが、実際の投与速度を第1図および第2図で一般的に述べたシステムでのように正確にコントロールすることはできない。接触接着層/貯槽層をつくるために適応した材料は、約0~18%の酢酸ビニル量を有するEVAポリマーと、15~25%の高分子量ポリイソブチレン(平均分子量1,200,000)、20~30%の低分子量ポリイソブチレン(平均分子量35,000)および残部の38℃の粘度が約10 cpである軽鉱物油を含有するポリイソブチレン/鉱物油から成る。薬貯槽-接触接着層は、薬の他に更に、添加剤、浸透促進剤および一般に文献に公知の他の物質を含有することも可能である。

フェンタニルを所望の速度で長時間投与することができ本発明による数多くの皮膚治療システムの実施例を以下に説明する。しかし更にわれわれは、消耗したシステムでの残薬量を最低するた

第 3 表

ラミネートシステム

材 料	w/w %
貯 槽	
鉱油で可塑化したポリイソブチレン (PIB/MO) あるいはシリコンポリマー	50~95%
塩基性薬	5~50%
接触接着層	
PIB/MO、あるいは耐アミン性シリコン	0.025~0.076mm

更に本発明の他の態様を第3図に示す。この皮膚治療システム16は、簡単なモノリスである。システム16は、フェンタニルに對不浸透性のパッキング部17、同様に不浸透性であり、かつ薬貯槽/接触接着層18から容易に除去できるようにした放出ライナー19から成る。19はその中に溶解した、所望ならば分散した薬を含有する接触接着層から成る。このシステムは、簡単につくることができる利点を有しているが、速度コントロール膜がない場合、個人の使用個所における皮膚の浸透性に

めにマトリックス材中の最初のフェンタニル濃度を0.5 mg/cm²より少ないように選定すべきであることを見出した。この理由から単位活性度をこの低濃度で達成せしめる水性-エタノール貯槽システムは、本発明により現在より好ましいものと考えられる。以下の実施例において特にことわりがなければすべてのパーセントは、重量によるものである。

(実施例1)

水性エタノールゲル貯槽を利用した第1図による皮膚治療システムを10, 20, 30 cm²の大きさでつくった。先ずフェンタニル塩基を95%のエタノールへ添加し、攪拌して薬を溶解させた。ついでエタノール-フェンタニル溶液へ十分な量の純水を加えて30%エタノール-水溶媒中に14.7 mg/gのフェンタニルを含有する混合物をつくった。ついでこの溶液へヒドロキシエチルセルロースゲル化剤2%を攪拌しながらゆっくり添加混合して均一なゲルを得た(約1時間)。システム用の放出ライナーから取るフッ化炭素-ジア

クリレート処理ポリエステルフィルム上に0.05mm厚さの接触接着層を、トリクロロトリフルオロエタン中の溶液からのポリエステルフィルム上に耐アミン性シリコン医薬用接着層を溶液キャストすることによりつくった。ついでその露出された接着層上にEVA(9%VA)から成る0.05mm厚の速度コントロール膜を加圧ラミネートした。更にポリエチレン、アルミニウム、ポリエステルおよびEVAのマルチラミネートから成るパッキング部をつくり、ついでロータリーヒートシールマシンによりパッキング部と放出ライン-接着層/速度コントロール膜との間に水溶性ゲルをゲル充填量15mg/cm²となるように袋状に入れた。封入ポーチを10、20、および40cmの大きさにダイにより切断した後、直ちにエタノールのロスを防止するために再び袋状にした。ついでこの袋状にしたシステムは、速度コントロール膜および接着層中で薬およびエタノールの濃度が平衡に達するようにするため少なくとも2週間平衡にさせた。この後、薬貯槽には過剰の薬は含ま

れてなくその貯槽中の薬濃度は、30%エタノール中のフェンタニルの飽和濃度、8.8mgに低下していた。32℃における死んだ皮膚を通しての広い水溶性患部への生体内フェンタニル流量を測定した結果を第4図に示す。図からわかるように、フェンタニル流量は、4時間を若干過ぎると約1.35μg/cm²/Hrと急激に大きくなり、その後実質上平行となった。薬流量が一定値に到達した時に薬が皮膚内に飽和された。約24時間の操作後に実質上すべてのエタノール投与されてしまい、皮膚を通じてのフェンタニルの投与速度はエタノールがない場合に得られたレベルまで低下した。このシステムはこの時に使用を中止することが望ましい。このシステムには最初約200μg/cm²のフェンタニルを含有していたが24時間の使用で約50μg/cm²を投与した。これは、最初の薬充填量の約25%を投与したことになる。

(実施例2)

薬貯槽が水に47重量%エタノールを含有しかつフェンタニル塩基が3.2mg/gであることを除

いて実施例1記載と同じシステムをつくった。最初の薬ゲル充填量は26mg/cm²でありコントロール膜は、0.038mmEVAフィルム(12%VA)であった。皮膚を通じての生体内の投与速度を第5図に示す。図からわかるようにこのシステムは、フェンタニルの最初の低活性度(46%)により一定状態に達するのに長時間かかったが、システムからのエタノールの投与によって薬の活性度が増加したため実質上約4.5μg/cm²/Hrの一定状態で70時間投与された。

(実施例3)

最初のゲル濃度がフェンタニル濃度8.2mg/gの20重量%エタノールを含有しかつゲル充填量25mg/cm²を有するシステムとしたことを除いて実施例1記載と同じシステムをつくった。貯槽中の薬濃度は平衡時間後には約4.2mg/gに低下し、その残りのものは接着層および速度コントロール膜の中で平衡となった。約24時間皮膚へ付着させた後のフェンタニル含有量は、約50μg/cm²に低下した。システムからアルコールおよびフェ

ンタニルの両者が投与される結果、約72時間後のシステム中のフェンタニル濃度は、約5%エタノールを含有する残りの水溶液中で飽和となった。この時点でシステムは除去されたが、その残りの薬含有量は25μg/cm²より少なかった。この結果は、前述のシステムより薬投与量%が大きいことを示す。

(実施例4)

低分子ポリイソブチレンPIB(平均分子量35,000)と高分子PIB(平均分子量1,200,000)とを1.25:1の割合で攪拌しながら容器へ添加することにより第2図に示すタイプのマルチラミネート皮膚治療システムをつくった。ついでその容器へ軽鉱物油(MO)をPIBに対し約1.125:1(部)の割合で添加した。更にヘプタンを加えて混合物を攪拌しポリマーを溶解させた。つぎにPIB/MO中に20%フェンタニルの混合物となるように充分な量のフェンタニル塩基をその溶液へ添加した。ポリマー-薬混合物を実施例1に記載のような咬合パッキング部に溶剤キャステ

ィングし、薬貯槽の厚さが約0.05mmになるように蒸発させた。ついで貯槽層へ鉱油で飽和させた多孔性ポリプロピレンフィルムを加圧ラミネートした。不溶解固体として2%充填量のフェンタニルを提供するために充分な量のフェンタニルを含有した前述のようなPIB/MO混合物をシリコンポリエステル放出ライナーフィルム上に厚さ約0.05mmの層にキャストィングした。このようにしてつくった複合ラミネートを一緒にラミネートして、第3図に示すような装置をつくった。このラミネートフィルムから大きさが2.5, 5, 10, および20cmの各システムを切りとり包装した。32℃における死んだ皮膚を通じて広い患部への本発明によりつくったシステムによる生体内フェンタニル流量を第6図に示す。更に固体の薬充填量が32%であることだけが前述のものと異なるサンプルをつくった。第6図からわかるように、2%固体薬は、最初の不必要に大きい薬放出速度もなく適当な放出開始速度を充分に示した。また両システム共に、最初の一時的な時間後にお

いては70時間までほぼ1.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Hr}$ の一定放出速度であった。

(実施例5)

実施例4記載のPIB/MO フェンタニル塩基混合物を用い、咬合パツキング部に溶剤キャストィングした炭溶剤を蒸発させシリコン放出ライナーにラミネートすることにより第3図によるモノリスシステムをつくった。PIBマトリックスは10, 20, および30%のフェンタニル充填量につくり、32℃における死んだ皮膚を通して広い患部へのこのシステムからの薬投与速度を測定した。その結果を第7図に示す。このシステムは、典型的な時間に依存したモノリスシステムからの薬放出速度を示したが、本発明により要望される80時間以内では、皮膚から投与速度は比較的に連続して一定であった。

(実施例6)

Don Corning社の耐アミン性シリコン接着層および20 cstの医薬用シリコンを用いその中に10および20%のフェンタニル塩基を分

散させた、実施例5記載と同じモノリスシステムをつくった。このシステムによる死んだ皮膚を通して広い患部への薬浸透速度を第8図に示す。

(実施例7)

それぞれ異なった濃度のエタノールゲルを含有するシステムを用い死んだ皮膚を通して広い患部への生体内薬浸透速度を測定することにより、死んだ皮膚へのフェンタニル塩基浸透度に関するエタノール濃度の影響を検討した。その結果を第4表に示す。

第 4 表

エタノール(%)	フェンタニル皮膚流量 (Jネット)
47%	8.7
30%	4.5
20%	4.8
0~10%	3.71

このデータによれば、皮膚浸透性を相当に向上させるためには約40%のエタノールが必要であり、かつ薬のシステムの循環を充分にコントロ

ールするためには、その速度コントロール水性エタノールシステム中に少なくとも約20%のエタノールを使用すべきことが明らかである。

これまで本発明について一般的に述べ、かつ本発明を実施する上での応用が最良の形である態様を含めて個々の態様について述べてきたが、本発明についてのいろいろな改良が、関連技術者にとって本特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲から離脱することなくおこなわれるであろうことは容易に明らかなことである。

4. [図面の簡単な説明]

第1図は、皮膚へ応用する前の本発明の皮膚治療システムのある態様の概略透視図による断面図である。

第2図は、本発明の他の態様による断面図である。

第3図は、本発明の更に他の態様による断面図である。

第4図は、本発明のある態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

第5図は、本発明の他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

第6図は、本発明の更に他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

第7図は、本発明の更に他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示し、かつ

第8図は、本発明の更に他の態様における生体内の皮膚流量対時間の関係を示す。

代理人 弁理士 湯 浅 恭
(外5名)

FIG. 1

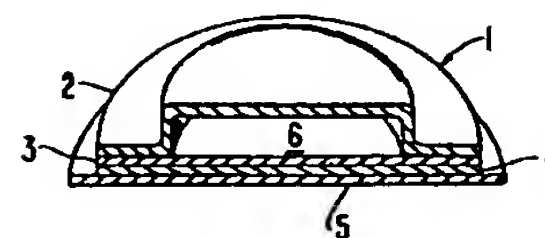


FIG. 2

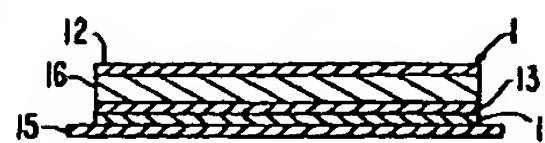


FIG. 3

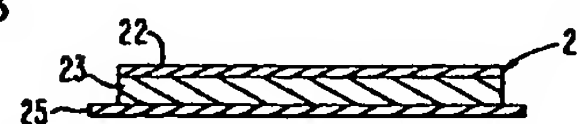


FIG. 4

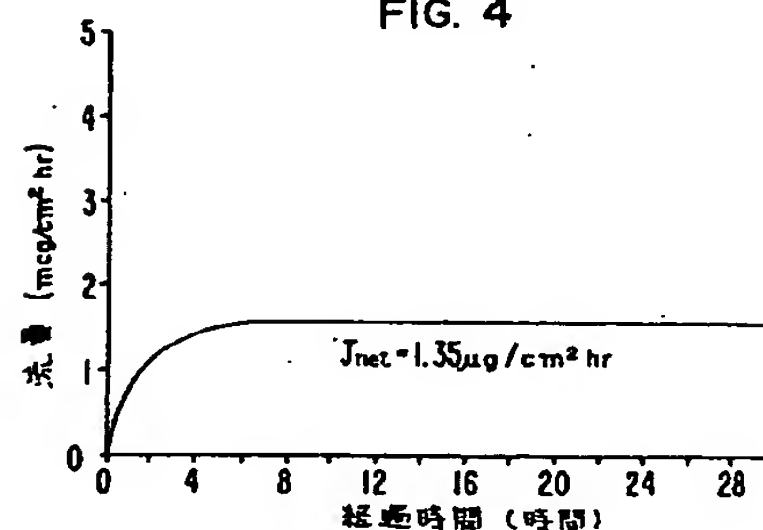


FIG. 7

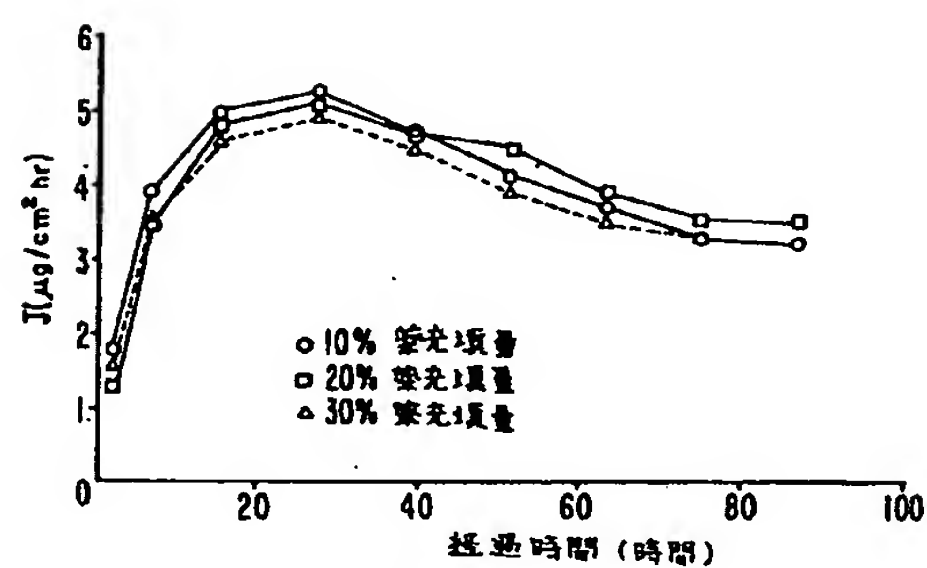
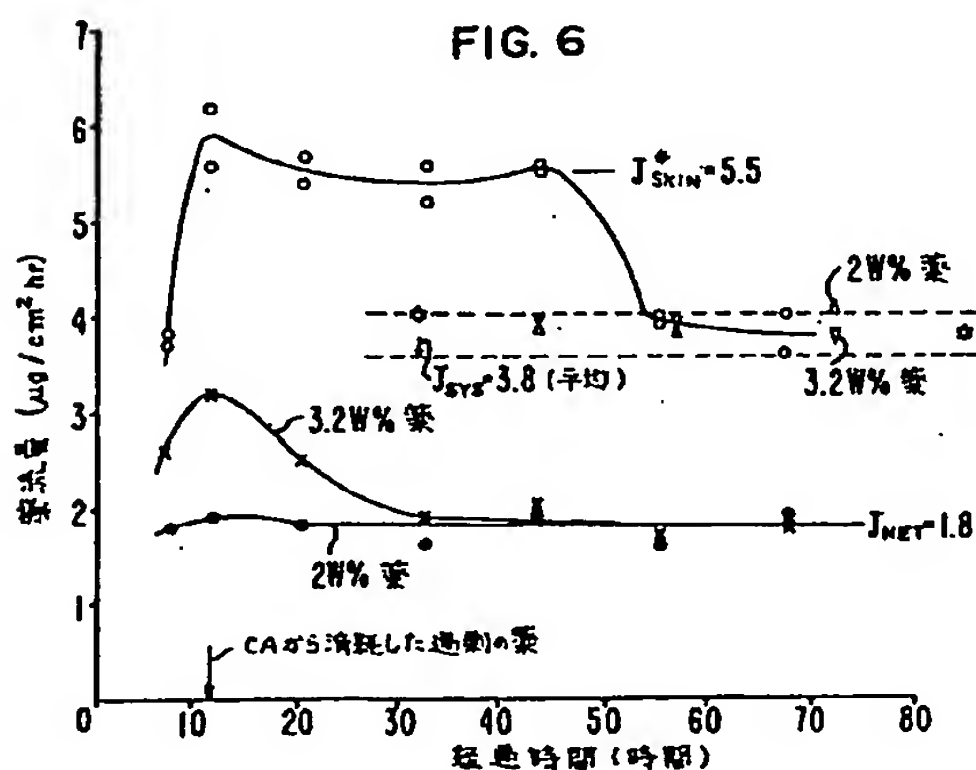
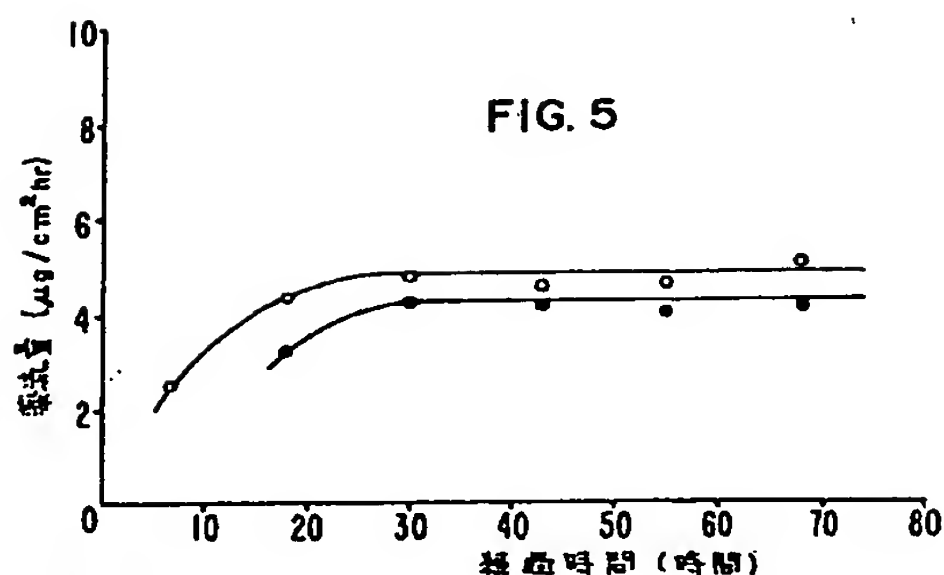
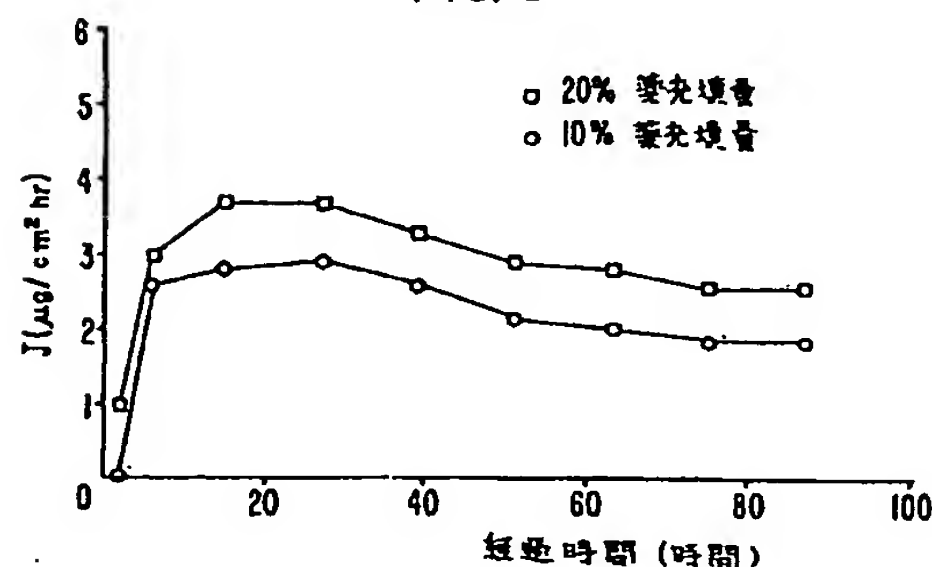


FIG. 8



第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

C 07 D 211/58
211/66
409/06

7138-4C
7138-4C
7431-4C

②発明者	リナ・テイー・タスコ ビッチ	アメリカ合衆国カリフォルニア州94303, バロ・アルト, ゲイレン・アベニュー 751
②発明者	ス・イル・ユム	アメリカ合衆国カリフォルニア州94021, ロス・アルト ス, ラニーメドロー・コート 1021

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.